

岡 本 祐 幸 (助 教 授)

A-1) 専門領域：生物化学物理、計算科学

A-2) 研究課題

- a) 蛋白質分子の第一原理からの立体構造予測問題および折り畳み問題
- b) 生体分子以外の系への拡張アンサンブル法の適用

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 蛋白質は自然界に存在する最も複雑な分子である。よって、その立体構造を予測することは(その生化学的機能との関係上、極めて重要であるにもかかわらず)至難の業である。特に、理論的に第一原理から(自由エネルギーを最小化することにより)立体構造を予測することは不可能と広く信じられている。それは、溶媒の効果を取り入れるのが困難であるばかりでなく、系にエネルギー関数の極小状態が無数に存在するために、シミュレーションがそれらに留まってしまって、世界最速のスーパーコンピューターをもってしても、最小エネルギー状態に到達するのが絶望的であるからである。我々はシミュレーションがエネルギー極小状態に留まらない強力な計算手法を、蛋白質の立体構造予測問題に適用することを提唱してきた。具体的には、徐冷法(simulated annealing)及び拡張アンサンブル法(generalized-ensemble algorithm)を導入し、これらの手法が小ペプチド系において従来の方法よりはるかに有効であることを示してきた。拡張アンサンブル法では、非ボルツマン的な重み因子に基づいて、ポテンシャルエネルギー空間上の酔歩を実現することによって、エネルギー極小状態に留まるのを避ける。この手法の最大の特徴は唯一回のシミュレーションの結果から、最小エネルギー状態ばかりでなく、物理量の任意の温度におけるアンサンブル平均を求めることができることである。拡張アンサンブル法の代表的な例がマルチカノニカル法(multicanonical algorithm)と焼き戻し法(simulated tempering)であるが、これらの二手法ではその重み因子を決定することが自明ではない。この問題を克服するため、我々は新たにTsallis統計に基づく拡張アンサンブル法やレプリカ交換法(replica-exchange method)の分子動力学法版を開発したりしてきた。特に、レプリカ交換分子動力学法はその適用が簡便であるために、我々の発表とともにすぐに受け入れられ、現在では国内外のタンパク質の折りたたみシミュレーションにおける有力グループが相次いで採用している。更には、正確な溶媒の効果をエネルギー関数に取り入れていくことも大切であるが、距離に依存した誘電率で表すもの(レベル1)や溶質の溶媒への露出表面積に比例する項(レベル2)を試すとともに、厳密な溶媒効果(レベル3)として、RISMやSPTなどの液体の統計力学に基づくものや水分子をあらわにシミュレーションに取り入れること等を検討してきた。

本年度は、2000年に我々が開発したレプリカ交換焼き戻し法(REST)の更なる改良版として、焼き戻しレプリカ交換法(STREM)を新たに開発した。また、RISM理論とレプリカ交換法を合体させた新手法も開発した。更に、昨年開発されたタンパク質の折り畳みの遷移状態を詳しく調べることができる新しい拡張アンサンブル法(マルチオーバーラップ法)の分子動力学法版を開発した。これらの新拡張アンサンブル法はタンパク質の折り畳み問題に適用するのに有効な手法として期待される。拡張アンサンブル法をレベル3の厳密な溶媒効果を取り入れた(TIP3Pの水分子をあらわに取り入れた)アミノ酸数が十数個の小ペプチド系に適用することによって、広く使われているAMBER、CHARMM、OPLS、GROMOSなどの標準的なエネルギー関数(力場)が蛋白質の立体構造予測が可能な程度の精度を持つか否かを調べてきたが、我々の結論は既存のどの力場も完璧なものはないというものである。特に、ねじ

れエネルギー項を少し変化させると、ヘリックスやシートなどの2次構造の形成傾向が大幅に変化することを示した。そして、Protein Data Bankに登録されている実験で決定されたタンパク質の立体構造のデータベースを利用する新しい力場パラメータの修正法を提案した。昨年、我々はレプリカ交換法に基づく膜タンパク質の立体構造予測法を提案したが、本年、この手法を7本の膜貫通ヘリックスからなるバクテリオロドプシンに適用し、自然の立体構造と似た構造が得られることを示した。

- b) 生体分子の系以外にもエネルギー極小状態が多数存在する複雑系では、拡張アンサンブル法の適用が有効である。昨年、これまで我々が扱ってきた拡張アンサンブル法がカノニカルアンサンブル(定積定温アンサンブル)を元にした手法であるのに対し、マルチカノニカル法を定圧定温アンサンブルに拡張し、唯一回のシミュレーションの結果から、任意の圧力及び温度における定圧定温アンサンブル平均が得られる新しい拡張アンサンブル法(マルチパーティック・マルチサーマル法)のモンテカルロ法版を開発したが、本年度はこの手法の分子動力学法版を開発した。この手法はタンパク質の高圧変性の研究に応用できる。

B-1) 学術論文

廣安知之、三木光範、小椋信弥、青井桂子、吉田武史、岡本祐幸、「遺伝的交叉を用いた並列SAによるタンパク質立体構造のエネルギー最小化」、*情報処理学会論文誌: コンピューティングシステム* **44**, 277–285 (2003).

H. OKUMURA and Y. OKAMOTO, “Monte Carlo Simulations in Multibaric-Multithermal Ensemble,” *Chem. Phys. Lett.* **383**, 391–396 (2004).

H. KOKUBO and Y. OKAMOTO, “Prediction of Transmembrane Helix Configurations by Replica-Exchange Simulations,” *Chem. Phys. Lett.* **383**, 397–402 (2004).

K. MURATA, Y. SUGITA and Y. OKAMOTO, “Free Energy Calculations for DNA Base Stacking by Replica-Exchange Umbrella Sampling,” *Chem. Phys. Lett.* **385**, 1–7 (2004).

T. YODA, Y. SUGITA and Y. OKAMOTO, “Comparisons of Force Fields for Proteins by Generalized-Ensemble Simulations,” *Chem. Phys. Lett.* **386**, 460–467 (2004).

C. MUGURUMA, Y. OKAMOTO and M. MIKAMI, “New Approach to the First-Order Phase Transition of Lennard-Jones Fluids,” *J. Chem. Phys.* **120**, 7557–7563 (2004).

H. KOKUBO and Y. OKAMOTO, “Prediction of Membrane Protein Structures by Replica-Exchange Monte Carlo Simulations: Case of Two Helices,” *J. Chem. Phys.* **120**, 10837–10847 (2004).

H. OKUMURA and Y. OKAMOTO, “Molecular Dynamics Simulations in the Multibaric-Multithermal Ensemble,” *Chem. Phys. Lett.* **391**, 248–253 (2004).

H. KOKUBO and Y. OKAMOTO, “Self-Assembly of Transmembrane Helices of Bacteriorhodopsin by a Replica-Exchange Simulation,” *Chem. Phys. Lett.* **392**, 168–175 (2004).

A. MITSUTAKE and Y. OKAMOTO, “Replica-Exchange Extensions of Simulated Tempering Method,” *J. Chem. Phys.* **121**, 2491–2504 (2004).

Y. SAKAE and Y. OKAMOTO, “Protein Force-Field Parameters Optimized with the Protein Data Bank. I. Force-Field Optimizations,” *J. Theor. Comput. Chem.* **3**, 339–358 (2004).

Y. SAKAE and Y. OKAMOTO, “Protein Force-Field Parameters Optimized with the Protein Data Bank. II. Comparisons of Force Fields by Folding Simulations of Short Peptides,” *J. Theor. Comput. Chem.* **3**, 359–378 (2004).

H. OKUMURA and Y. OKAMOTO, “Monte Carlo Simulations in Generalized Isobaric-Isothermal Ensembles,” *Phys. Rev. E* **70**, 026702 (14 pages) (2004).

H. KOKUBO and Y. OKAMOTO, “Classification and Prediction of Low-Energy Membrane Protein Helix Configurations by Replica-Exchange Monte Carlo Method,” *J. Phys. Soc. Jpn.* **73**, 2571–2585 (2004).

A. MITSUTAKE, M. KINOSHITA, Y. OKAMOTO and F. HIRATA, “Combination of the Replica-Exchange Monte Carlo Method and the Reference Interaction Site Model Theory for Simulating a Peptide Molecule in Aqueous Solution,” *J. Phys. Chem. B* **108**, 19002–19012 (2004).

H. OKUMURA and Y. OKAMOTO, “Liquid-Gas Phase Transitions Studied by Multibaric-Multithermal Monte Carlo Simulations,” *J. Phys. Soc. Jpn.* **73**, 3304–3311 (2004).

S. G. ITOH and Y. OKAMOTO, “Multi-Overlap Molecular Dynamics Methods for Biomolecular Systems,” *Chem. Phys. Lett.* **400**, 308–313 (2004).

H. OKUMURA and D. M. HEYES, “Comparisons between a Molecular Dynamics and Hydrodynamics Treatment of Non-Stationary Thermal Processes in a Liquid,” *Phys. Rev. E* **70**, 061206 (11 pages) (2004).

T. YODA, Y. SUGITA and Y. OKAMOTO, “Secondary-Structure Preferences of Force Fields for Proteins Evaluated by Generalized-Ensemble Simulations,” *Chem. Phys.* **307**, 269–283 (2004).

B-2) 国際会議のプロシーディングス

T. HIROYASU, M. MIKI, T. IWAHASHI and Y. OKAMOTO, “Dual individual distributed genetic algorithm for minimizing the energy of protein,” *SICE Proceedings of Annual Conference 2003* 1088–1093 (2003).

S. OGURA, K. AOI, T. HIROYASU, M. MIKI and Y. OKAMOTO, “Energy minimization of protein tertiary structures by local search algorithm based on the characteristic of α -helix and parallel simulated annealing using genetic crossover,” *Proceedings of 2003 Congress on Evolutionary Computation* 1933–1940 (2003).

H. OKUMURA and Y. OKAMOTO, “Monte Carlo simulations in new generalized isobaric-isothermal ensemble,” *Trans. MRS-J.* **29**, 3783–3786 (2004).

K. MURATA, Y. SUGITA and Y. OKAMOTO, “Free energy calculations of the stacked and unstacked states for DNA dimers by replica-exchange umbrella sampling,” *AIP Conf. Proc. Volume 708: SLOW DYNAMICS IN COMPLEX SYSTEMS* M. Tokuyama and I. Oppenheim, Eds., American Institute of Physics; Melville, pp. 332–333 (2004).

A. MITSUTAKE, Y. SUGITA and Y. OKAMOTO, “Generalized-ensemble Monte Carlo algorithms for simulations of proteins,” *AIP Conf. Proc. Volume 708: SLOW DYNAMICS IN COMPLEX SYSTEMS* M. Tokuyama and I. Oppenheim, Eds., American Institute of Physics; Melville, pp. 350–351 (2004).

Y. TANIMURA, K. AOI, T. HIROYASU, M. MIKI, Y. OKAMOTO and J. DONGARRA, “Implementation of protein tertiary structure prediction system with NetSolve,” *Proceedings of the 7th International Conference on High Performance Computing and Grid in Asia Pacific Region* 320–327 (2004).

H. OKUMURA and Y. OKAMOTO, “Multibaric-multithermal ensemble simulation for simple liquids,” *Mol. Sim.* **30**, 847–852 (2004).

B-3) 総説、著書

Y. OKAMOTO, “Generalized-ensemble algorithms: enhanced sampling techniques for Monte Carlo and molecular dynamics simulations,” *J. Mol. Graphics Modell.* **22**, 425–439 (2004).

P. R. BERGETHON 著, 谷村吉隆、佐藤啓文、依田隆夫、秋山 良、藤原 進、奥村久士共訳, 「ベルゲソン 生化学の物理的基礎」(原題 The Physical Basis of Biochemistry: The Foundations of Molecular Biophysics), シュプリンガー・フェアラーク東京 (2004).

B-4) 招待講演

Y. OKAMOTO, “All-atom protein folding simulations in generalized ensemble,” Keihanna Symposium: Physical Aspects of Protein Folding and Function, Keihanna, January 2004.

岡本祐幸, 「拡張アンサンブルシミュレーションによる溶液化学研究」, 電気化学会年会シンポジウム「膜と溶液の化学」, 横浜, 2004年3月.

奥村久士, 「拡張定温定圧アンサンブルシミュレーション法 マルチパーリック・マルチサーマル法 による液体のシミュレーション」, 液体のひろば14, 京都大学大学院理学研究科化学専攻, 京都, 2004年5月.

岡本祐幸, 「Computer simulations of protein folding」, 筑波大学計算物理学研究センターセミナー, つくば, 2004年5月.

岡本祐幸, 「Protein foldingと大規模計算」, 情報計算法学生物学会(CBI学会)セミナー, 東京, 2004年6月.

H. OKUMURA, “Multibaric-multithermal ensemble simulations for fluid systems,” The 7th Taiwan International Symposium on Statistical Physics, Academia Sinica, Taipei (Taiwan), June 2004.

Y. OKAMOTO, “Comparisons of protein force fields by generalized-ensemble simulations,” National Institutes of Health (NIH) Seminar, Bethesda (U. S. A.), July 2004.

Y. OKAMOTO, “Prediction of membrane protein structures by replica-exchange Monte Carlo simulations,” National Institute of Standards and Technology (NIST) Seminar, Gaithersburg (U. S. A.), July 2004.

Y. OKAMOTO, “Protein force fields: comparisons and improvements,” Gordon Research Conference: Computational Chemistry, Plymouth (U. S. A.), July 2004.

奥村久士, 「液体のマルチパーリック・マルチサーマルアンサンブルシミュレーション」, 分子研研究会「分子機能の物理化学 理論・計算化学と分光学による新展開」, 岡崎, 2004年7月.

Y. OKAMOTO, “Prediction of transmembrane helix configurations of membrane proteins by replica-exchange simulations,” The 4th KIAS Conference on Protein Structure and Function, Seoul (Korea), September 2004.

Y. OKAMOTO, “Comparisons of all-atom protein force fields,” Seminar at Department of Chemistry, Seoul National University, Seoul (Korea), September 2004.

Y. OKAMOTO, “Generalized-ensemble simulations of soft matter systems,” International Workshop on Physics of Soft Matter Complexes, Tokyo, November 2004.

B-7) 学会および社会的活動

学会誌編集委員

生物物理, 会誌編集委員会委員 (2001-2002) .

物性研究, 各地編集委員 (2002-2004) .

Journal of Molecular Graphics and Modelling, International Editorial Board (1998-2000).

Molecular Simulation, Editorial Board (1999-).

科学研究費の研究代表者、班長等

日本学術振興会未来開拓学術研究推進事業,「第一原理からのタンパク質の立体構造予測シミュレーション法の開発」,
プロジェクトリーダー (1998年度-2002年度).

その他

SOKENDAI Okazaki Lectures: Asian Winter School, Okazaki, December 6-9, 2004, 組織.

高校生対象の講義

「生体分子の計算機シミュレーション」,平成16年度サイエンス・パートナーシップ・プログラム事業,南山高等学校女子部,名古屋,2004年7月.

B-8) 他大学での講義、客員

名古屋大学大学院情報科学研究科,「複雑系科学特別講義1」,2004年7月26日-27日.

B-9) 学位授与

小久保裕功,“Structure Predictions of Membrane Proteins by Molecular Simulations,” 2004年9月,博士(理学)

榮慶丈,“Optimizations of Protein Force-Field Parameters with the Protein Data Bank,” 2004年9月,博士(理学)

B-10)外部獲得資金

一般研究(C),「徐冷モンテカルロ法及びマルチカノニカル法によるタンパク質の立体構造予測」,岡本祐幸 (1995年-1996年).

重点領域研究(公募),「新最適化アルゴリズムによるタンパク質の折れたたみ機構の研究」,岡本祐幸 (1995年).

重点領域研究(公募),「新最適化アルゴリズムによるタンパク質の折れたたみの研究」,岡本祐幸 (1996年).

重点領域研究(公募),「拡張アンサンブル法による蛋白質の立体構造予測」,岡本祐幸 (1997年).

基盤研究(B),「マルチカノニカル法によるX線及びNMR実験データに基づく生体高分子の立体構造解析」,岡本祐幸 (1997年-1998年).

未来開拓学術研究推進事業,「第一原理からのタンパク質の立体構造予測シミュレーション法の開発」,岡本祐幸 (1998年-2002年).

特定領域研究(計画),「拡張アンサンブル法による蛋白質折り畳み機構の研究」,岡本祐幸 (2003年-2007年).

C) 研究活動の課題と展望

拡張アンサンブル法を駆使して,AMBERやCHARMMなどの生体高分子系における標準的なエネルギー関数(力場)の
是非の判定をすることができた。また,我々は,より精度の高いエネルギー関数を独自に開発することにも成功したが,この研
究は更に進める必要がある。特にねじれエネルギー項の改善が急務である。我々は昨年,拡張アンサンブル法に基づいた
膜タンパク質の立体構造予測法を提案したが,本年度はそれを7本の膜貫通ヘリックスの系である,バクテリオロドプシンに
適用し,その有効性を示すことができた。特に,いろいろなゲノムプロジェクトによって分かったことは,いろいろな生物体
において,遺伝子の約4分の1が膜タンパク質であるということである。現在,実験で決定されたタンパク質の立体構造が2万個

以上Protein Data Bank (PDB)に登録されているが、そのうち、膜タンパク質の立体構造は数十個に過ぎない。膜タンパク質は結晶化が難しく実験によって、立体構造を決めるのが極めて困難であるからである。よって、拡張アンサンブルシミュレーションによる膜タンパク質の立体構造予測はこれから重要性を増して行くであろう。